

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Februar 2001 (15.02.2001)

PCT

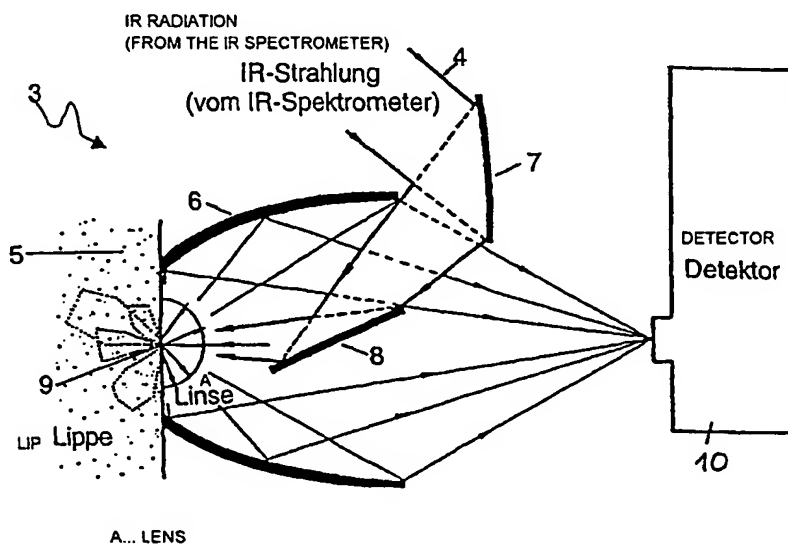
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/10294 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61B 5/00 SPEKTROCHEMIE UND ANGEWANDTEN SPEK-
TROSKOPIE E.V. [DE/DE]; Bunsen-Kirchhoff-Strasse
11, D-44139 Dortmund (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05445
- (22) Internationales Anmeldedatum:
14. Juni 2000 (14.06.2000) (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HEISE, Herbert,
Michael [DE/DE]; Zur Windmühle 39a, D-58313
Herdecke (DE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (74) Anwälte: MEINKE, Julius usw.; Meinke, Dabringhaus
und Partner GbR, Postfach 10 46 45, 44046 Dortmund
(DE).
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 37 699.9 10. August 1999 (10.08.1999) DE (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AU, BA, BB,
BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK,
MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US,
UZ, VN, YU, ZA.
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR MEASURING BLOOD FRACTIONS AND CLINICAL PARAMETERS IN A NON-
INVASIVE MANNER

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR NICHTINVASIVEN MESSUNG VON BLUTBESTANDTEILEN
UND KLINISCHEN PARAMETERN



(57) Abstract: The invention relates to a method for measuring blood fractions and clinical parameters, especially glucose, in a non-invasive manner. Measurement is carried out using optical spectroscopy of skin tissue in the visible, infrared or ultraviolet spectral region. The aim of the invention is to provide a method that also provides exact measured results in the hypoglycaemic region. To this end, the blood volume and the metabolism state of the skin sample are measured in addition to the glucose measurement of the skin sample. Blood glucose concentration is determined on the basis of said measured values and the measured glucose concentration.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/10294 A1



(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Ein Verfahren zur nichtinvasiven Messung von Blutbestandteilen und klinischen Parametern, insbesondere zur Glucosemessung, mit Hilfe der optischen Spektroskopie von Hautgewebe im sichtbaren, infraroten oder ultravioletten Spektralbereich, soll auch im hypoglykämischen Bereich genaue Messergebnisse liefern. Dies wird dadurch erreicht, dass zusätzlich zur Glucosemessung an der Hautprobe auch das Blutvolumen und der Stoffwechselzustand der Hautprobe gemessen und aufgrund dieser Messwerte und der gemessenen Gewebeglucosekonzentration die Blutglucosekonzentration ermittelt wird.

"Verfahren und Vorrichtung zur nichtinvasiven Messung
von Blutbestandteilen und klinischen Parametern"

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur nichtinvasiven Messung von Blutbestandteilen und klinischen Parametern, insbesondere zur Glucosemessung, mit Hilfe der optischen Spektroskopie von Hautgewebe im sichtbaren, infraroten oder ultravioletten Spektralbereich.

Herkömmliche analytische Methoden in der klinischen Chemie erfordern Proben unterschiedlichster Art, wobei Blut und Harn überwiegen. Die Bestimmung verschiedener Parameter erlaubt die Diagnostik von Krankheiten oder auch eine Therapieüberwachung. Für die klinisch-chemische Analytik stehen etablierte Methoden - vielfach als Mehrschrittverfahren mit unterschiedlichen Reagenzien und Zeitbedarf - zur Verfügung, wobei die Routinemessung in den klinischen Labors hauptsächlich über Analyseautomaten erfolgt. Da die Analysenproben äußerst komplexe Gemische darstellen, kann der Nachweis einzelner Substanzen erheblich gestört sein, wenn nicht hochselektive Methoden zur Verfügung stehen.

Die Konzentration der Analyten bewegen sich in breiten Bereichen, die von der Substanzgruppe abhängig ist. Von den Blutbestandteilen werden je nach medizinischer Zielsetzung abgefragt: Substrate, wie der bekannte Blutzucker (Glucose), Blutfette, Cholesterin und andere, sowie die

verschiedensten Enzyme und Elektrolyte. Eine wichtige Sparte stellen die immunologischen Bestimmungen dar. Des weiteren werden Hormone und Metabolite (Stoffwechselprodukte) untersucht.

Wie der allgemeine Trend zeigt, finden vermehrt physikalische Verfahren innerhalb der klinischen Chemie ihren Einsatz. So werden verschiedene Spektroskopiearten verwendet, bei denen man die Wechselwirkung von elektromagnetischer Strahlung unterschiedlichster Wellenlänge mit dem Körpergewebe oder der Analysenprobe ausnutzt. So wird beispielsweise die Magnetische-Resonanz-Spektroskopie zur detaillierten Bildgebung am Patienten, aber auch zur Analyse von physiologischen Prozessen im Organismus eingesetzt. Hierbei werden Meßfrequenzen bis zu 400 MHz und höher eingesetzt. Ein weiteres Beispiel ist die etablierte Methode der Pulsoximetrie, die unter Verwendung sichtbaren und infraroten Lichts zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung des Blutes, genauer des Hämoglobins in den roten Blutkörperchen, herangezogen wird.

In den letzten Jahren ist speziell die Infrarot-Spektroskopie verbessert worden. Die Infrarot-Spektroskopie verwendet bevorzugt eine gegenüber dem sichtbaren Licht längerwellige Strahlung zwischen 780 nm und 1.000 µm. Substanzspektren des infraroten Spektralbereiches ent-

- 3 -

halten einen hohen Informationsgehalt bezüglich Identifizierung von Komponenten und deren Quantifizierung. Bei der sogenannten Absorptionsspektroskopie absorbieren die verschiedenen Komponenten einer Probe jeweils ihrem spezifischen Spektrum entsprechend gewisse Strahlungsanteile unterschiedlicher Wellenlänge, die mit einem geeigneten Spektrometer gemessen werden können. Die instrumentellen Entwicklungen und sogenannte chemometrische Auswertetechniken ermöglichen neuerdings auch die quantitative Analyse von Mehrkomponentensystemen, wie sie beispielsweise das menschliche Blut oder hiervon abstammende Flüssigkeiten darstellen. Mit neuartigen Meßtechniken lassen sich in diesen biotischen wässrigen Proben quantitative Analysen von Bestandteilen in Promillekonzentration und niedriger durchführen.

Eine Weiterentwicklung der infrarot-spektrometrischen Meßtechnik sieht vor, daß über die Messung von Körpergewebe- oder Gewebeanteilen auch nicht-invasive, transkutane Blutdiagnostik betrieben werden kann. Dies ist beispielsweise für Patienten mit Stoffwechselstörungen, insbesondere bedingt durch den Diabetes mellitus, wünschenswert und wichtig. Dies ist eine Krankheit, bei der ein Mangel oder ein vollständiges Fehlen des in der Bauchspeicheldrüse gebildeten Insulin-Hormons bzw. keine ausreichende Insulin-Wirkung mehr im Körper vorliegt. Aus

- 4 -

diesem Grund kann eine ausreichende Verwertung des Zuckers als wichtigste Energiequelle für den menschlichen Körper nicht mehr gewährleistet werden. Entsprechend steigt und fällt die Blutzuckerkonzentration, die sonst beim gesunden Menschen in relativ engen Grenzen vom Körper eingeregelt wird.

Hierbei spielen insbesondere die Hormonkonzentrationen des Insulin und des Glucagon im Blutplasma, die bei gesunden Personen von den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse in Abhängigkeit von der Blutglucosekonzentration ausgeschüttet werden, eine wesentliche Rolle. Die Kohlenhydratzufuhr über die Nahrungsaufnahme stellt sich in dem Regelkreis als eine Störgröße dar. Ein für die Homöostase (Gleichgewichtserhaltung) der Blutglucosekonzentration wichtiges Organ ist die Leber, da sie unmittelbar Glucose zu dem Reservekohlenhydrat Glycogen umwandeln kann (insulinabhängig), dieses bei zu niedrigem Blutzuckerspiegel wieder abbaut, um Glucose bereitzustellen, was durch eine erhöhte Glucagonausschüttung induziert wird. Steigt die Blutglucosekonzentration über einen bestimmten erhöhten Wert, so wird Glucose auch über die Nieren ausgeschieden. Die Eintrittsrate von Glucose für die meisten Körperzellen, somit auch der Verbrauch, wird von der Insulinkonzentration bestimmt. Bei Diabetikern sind Änderungsraten für Blutglucosekonzentrationen bis zu

- 5 -

40 mg/dl pro 10 min nach oraler Aufnahme von Glucoselösung (Zunahme) oder Insulininjektionen (Abnahme) beobachtet worden. Die Probleme zur Modellierung der Gleichgewichtserhaltung der Blutglucosekonzentration wurden beispielsweise beschrieben von C. Cobelli und A. Mari, Validation of mathematical models of complex endocrine-metabolic systems, a case study on a model of glucose regulation, Med. & Biol. Eng. Comp. 21, 390-399 (1983).

Die Zuckerkrankheit stellt eine Volkskrankheit dar. Etwa 5 % der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland leiden an Diabetes mellitus. Man schätzt, daß insgesamt mehr als 650.000 Patienten insulinpflichtig sind. Weltweit gibt es ca. 30.000.000 Diabetiker mit steigender Tendenz. Diese Krankheit ist zur Zeit nicht heilbar, doch durch sinnvolle und bewußte Verhaltensweise des Patienten lassen sich langfristig medizinische Komplikationen vermeiden. Diese sind unter anderem Störungen in der Mikro- und später auch der Makrozirkulation des Blutes, wodurch z.B. Nierenschäden und Blindheit verursacht werden. Die Krankheit und ihre Kosten verursachen in etwa ein Drittel aller Kosten im Gesundheitswesen.

Man versucht beim Diabetiker den natürlichen Regelkreis nachzuempfinden, um die Blutzuckerkonzentration nahe dem Normalwert von gesunden Personen zu halten, was naturge-

- 6 -

mäß nur mit Einschränkungen möglich ist. Die gegenwärtigen Blutzuckermessgeräte sind mit Teststreifen ausgerüstet und erfordern zur Messung eine Blutprobenentnahme. Durch deren Notwendigkeit wird die Möglichkeit der Blutglucosebestimmung stark eingeschränkt. Bei der sogenannten intensivierten Insulintherapie muß der Diabetiker seinen Blutzuckerspiegel mehrfach am Tage überprüfen. Viele Personen unterlassen dies, weil sie den Schmerz des Fingerstechens vor der Blutabnahme oder Möglichkeiten einer Infektion fürchten, insbesondere bei diabetischen Kindern ist das tägliche Ritual zur Blutglucosemessung ein Problem.

Wie seit längerem bekannt ist, existiert aufgrund der Wasserabsorption und der Streucharakteristik des Gewebes eine wellenlängenabhängige Eindringtiefe für Infrarotstrahlung. Die beste Möglichkeit zur Durchstrahlung liefert das sogenannte therapeutische Fenster mit Wellenlängen zwischen 600 und 1.300 nm. Im nahen Infrarot mit Wellenlängen um 1.000 nm wurden beispielsweise Untersuchungen zur Messung der Sauerstoffsättigung im Gehirn von Frühgeborenen vorgenommen, die für die Überwachung neuerdings eingesetzt werden kann. Dieser Spektralbereich wurde verschiedentlich auch für Messungen der Blutglucose über die Auswertung von Spektren durchleuchteter Fingerkuppen vorgeschlagen. Ein Nachteil dieses Spektralberei-

- 7 -

ches ist jedoch aufgrund der großen Absorptionsbandenbreite die geringe Selektivität der spektrometrischen Methode. Eine Alternative stellt sich in der Verwendung von Strahlung im langwelligen nahen Infrarot, in dem zwar keine Durchstrahlung von Gewebepartien mehr möglich ist, doch Untersuchungen, bei denen die aus dem Gewebe zurückgestreuten Strahlungsanteile gemessen werden. Die Selektivität, wie sie für in vitro-Proben untersucht wurde, ist ausreichend, um eine nichtinvasive Bestimmung der Blutglucose wie auch anderer Blutbestandteile zu realisieren (H.M. Heise, R. Marbach, A. Bittner and Th. Koschinsky: Clinical Chemistry and Near-Infrared Spectroscopy: Multicomponent Assay for Human Plasma and its Evaluation for the Determination of Blood Substrates, J. Near Infrared Spectrosc. 6, 361-374 (1998)).

Die spektrale Absorption der Blutglucose im Infrarot-Gewebespektrum ist naturgemäß nur ein Signal unter vielen, man kann sich plausibel machen, daß bei der relativ geringen körpereigenen Konzentration große Schwierigkeiten bezüglich einer quantitativen Auswertung bestehen. Die Größe der zu erwartenden Signale konkurriert mit vielen anderen, wobei die starke Temperaturabhängigkeit des Wasserabsorptionsspektrums eine Quelle der Varianz darstellt. Mit einem speziellen Reflektionszubehör sind bereits die Möglichkeiten einer in-vivo-Spektroskopie

untersucht worden (Marbach, R., Heise, H.M.: Optical Diffuse Reflectance Accessory for Measurements of Skin Tissue by Near-Infrared Spectroscopy; Applied Optics 34 (1995) 610-621). Als geeignetes Meßobjekt wurde die Schleimhaut der Innenlippe herangezogen, die gut durchblutetes Gewebe und die Abwesenheit von Hornhaut aufweist, was sich für die Glucosemessung als günstig herausgestellt hat.

Die Ergebnisse zeigen, daß die spektroskopische Messung im hyperglykämischen Bereich (Überzuckerung) durchaus mit herkömmlichen Teststreifengeräten konkurrieren kann. Problematisch sind jedoch weiterhin die noch zu großen Meßfehler im hypoglykämischen Bereich (Unterzuckerung), in dem die Zielsetzung eines relativen maximalen Fehlers von 15 % bei weitem nicht erreicht werden kann (H.M. Heise, A. Bittner and R. Marbach: Clinical Chemistry and Near-Infrared Spectroscopy: Technology for Non-invasive Glucose Monitoring, J. Near Infrared Spectros. 6, 349-359 (1998)).

Zur Auswertung der gemessenen Körpergewebespektren sind verschiedene Strategien verwendet worden. Geeignete Transformationen der gemessenen Spektren, z.B. beim Einsatz der diffusen Reflexionsmeßtechnik, können eine verbesserte Linearisierung der auszuwertenden Signale be-

wirken. Aufgrund der geforderten Selektivität für die spektrometrische Analyse ist es erforderlich, multivariate, d.h. unter Verwendung von mehreren Wellenlängen, Messungen und Auswertungen zu betreiben. Hierbei spielt auch die Auswahl und Optimierung spezieller Wellenlängen oder breiterer Spektralbereiche eine Rolle. Bekannte statistische Kalibrierverfahren zur nichtinvasiven Messung von Blutgasen unter Verwendung von IR-Spektroskopie sind beispielsweise in EP 0 586 025 A2 beschrieben. Einfache Kalibrationsstrategien sind beispielsweise in US 5,068,536 oder US 4,975,581 dargestellt. Eine Alternative stellt die Kalibrierung auf der Basis neuronaler Netze dar, mit denen auch nichtlineare Modellierungen ermöglicht werden können. Eine andere Strategie verwendet die sogenannte klassische Modellierung, für die alle zum gemessenen und auszuwertenden Probenspektrum beitragenden Komponenten mit ihren Spektren bekannt sein müssen. Eine Anpassung mit diesen über die Minimierung der Fehlerquadrate liefert Konzentrationsschätzungen. Eine sinnvolle Vorbehandlung zur Vereinfachung von IR-Hautspektren stellt die sogenannte Orthogonalisierung gegen z.B. bestimmte Faktorspektren dar, die zur Modellierung der spektralen Varianz herangezogen werden können. Einige Hauptkomponenten (Faktorspektren) werden durch das Gewebewasser im untersuchten Hautvolumen dominiert (siehe H.M. Heise, Medical Applications of Infrared Spectroscopy).

- 10 -

py, Mikrochim. Acta (Suppl.) 14, 67-77 (1997). All diese bekannten Verfahren sind jedoch bisher nicht in der Lage, insbesondere im hypoglykämischen Bereich, d.h. im Bereich der Unterzuckerung, genaue Blutglucosekonzentrationswerte zu liefern.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, eine Lösung zu schaffen, mit der auch im hypoglykämischen Bereich genaue Meßergebnisse bei der nichtinvasiven Messung von Blutbestandteilen mittels Infrarot-Spektroskopie möglich sind.

Diese Aufgabe wird bei einem Verfahren der eingangs bezeichneten Art erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß zusätzlich zur Glucosemessung an der Hautprobe auch das Blutvolumen und der Stoffwechselzustand der Hautprobe gemessen und aufgrund dieser Meßwerte (Stoffwechselzustand) und der gemessenen Gewebeglucosekonzentration die Blutglucosekonzentration ermittelt wird. Vorzugsweise wird zur Glucosemessung an der Hautprobe der Blutfluß in der Hautprobe erhöht, um den im Blutgefäßraum und Gewebe vorliegenden Gradienten in der Glucosekonzentration zu minimieren.

Es hat sich herausgestellt, daß mit dieser Verfahrensweise auch im hypoglykämischen Bereich genaue Ergebnisse zu erreichen sind, die von der Genauigkeit her mit Blutun-

- 11 -

tersuchungen vergleichbar sind, d.h. also zuverlässige Ergebnisse geliefert werden. Dem erfindungsgemäßen Verfahren liegt dabei die Erkenntnis zugrunde, daß zur Verbesserung der bisher bekannten und verwendeten Meßtechnik wichtige Erkenntnisse zur Mikrozirkulation und Physiologie der Haut unabdingbar sind. Die Hautmessungen im Infraroten haben nämlich insbesondere das Problem, daß die z.B. wasserlösliche Glucose sich in verschiedenen Kompartimenten des Hautgewebes befindet, dem intravaskularen, dem interstitiellen (Zellzwischenraum) und dem intrazellulären Raum. Die zeitabhängigen Glucoseprofile - insbesondere beim Diabetiker sind die Varianzen beachtlich - verlaufen in den verschiedenen Kompartimenten nicht synchron, sondern bedingt durch Diffusions- und aktive Transportprozesse zeitversetzt, hinzu kommt ein Glucoseverbrauch im Hautgewebe, so daß erhebliche systematische Fehler speziell im Bereich der hypoglykämischen Konzentrationsvorhersagen resultieren, die üblicherweise mit Glucosekonzentrationen im Kapillarblut verglichen werden, die den analytischen "Goldstandard" in der Analytik für die Diabetes-Therapie darstellen. Durch die gezielte Erhöhung des Blutflusses in der Hautprobe, beispielsweise durch Temperaturerhöhung oder die Applizierung von durchblutungsfördernden pharmazeutischen Wirkstoffen, kann der Anteil der Hautdurchblutung gesteigert und standardisiert werden, wodurch auch eine rasche "steady state"-Anglei-

chung der Glucosekonzentrationen in den bei der integralen Hautmessung beteiligten Kompartimenten stattfinden kann und sonst bestehende systematische Fehler bei der Korrelation der Kapillarblutglucose zur integral gemessenen Glucose vermieden werden können.

Um den Blutfluß in der Hautprobe zu steigern, ist bei einer Ausführung vorteilhaft vorgesehen, daß die Hautprobe bei der Messung einer Wärmebeaufschlagung unterzogen wird, was sich auf einfache Weise realisieren läßt. Das Aufrechterhalten einer gegenüber normaler Körpertemperatur erhöhten konstanten Hauttemperatur ist berücksichtigt. Außerdem wird vorzugsweise während der Messung der Auflagedruck der Meßsonde auf die Hautprobe wiederholbar gering gehalten, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Durch eine Messung des Hautspektrums, das Informationen über das Blut liefert ('Blutspektrum') und seine Auswertung, z.B. zur Bestimmung des Gehaltes an Gesamt-Hämoglobin, des Hämatokritwertes oder der Blutplasmae Proteine, läßt sich das Blutvolumen ermitteln. Das Blutvolumen setzt sich zusammen aus dem Anteil der zellulären Bestandteile (hauptsächlich rote Blutkörperchen, die das Hämoglobin enthalten) und des Blutplasmas. Durch wenigstens einmalige Bestimmung des Hämatokritwertes des Blutes läßt sich dann über das Gesamthämoglobin das Blutvolumen bestimmen und zur Normierung bei der Glucoseaus-

wertung des Hautspektrums verwenden. Hierbei ist ebenfalls das Gesamtwasser des spektroskopierten Hautvolumens heranzuziehen. Diese Bestimmung kann geeigneterweise im gleichen Spektralbereich erfolgen, in dem die zu bestimmende Glucose oder andere Metaboliten gemessen werden. Diese Informationen, Blutvolumen und Gewebewasser können weiterhin zur Steuerung des Sondenaufgedruckes verwendet werden.

Aus der Auswertung des Blutspektrums über beispielsweise Hämoglobin/Oxihämoglobin ist dann der Oxigenierungsgrad des Blutes ermittelbar, welcher einen Hinweis auf den Stoffwechselzustand des untersuchten Hautgewebes liefert. Eine verbesserte Messung des Stoffwechselzustandes der untersuchten Hautprobe ist durch die Messung des Pulsspektrums (im arteriellen Raum) und des integralen Blutraumes möglich, worüber die arterio-venöse Differenz des Oxigenierungsgrades (AVD) ermittelt wird, die einen Hinweis zur Stoffwechselaktivität des untersuchten Gewebes liefert, die proportional zum Verbrauch an Sauerstoff und Glucose ist. Hier liegt die physiologischerweise von dem Körpergewebe letzten Endes durchgeführte, über Zwischenprodukte laufende Sauerstoff-abhängige Oxidation von Glucose zu CO_2 und Wasser zugrunde. Die im Gefäßraum vorliegenden Gradienten lassen auf den Gradienten im interstitiellen Raum zwischen den Kapillarblutgefäßen schließen.

- 14 -

Die Gradienten im extravaskulären Raum sind entscheidend von der Kapillarendichte, vom Stoffwechselumsatz und der Diffusionsgeschwindigkeit abhängig.

Bei niedrigen Blutflußgeschwindigkeiten lassen sich aus venösen, mittleren Blutwerten oder aus Gewebewerten keine genauen Aussagen zum arteriellen und kapillären Wert erhalten. In der Regel befindet sich etwa 70 % der gesamten Blutmenge im venösen, etwa 20 % im arteriellen und etwa 5 % im kapillaren Gefäßraum. Unter normalen Lebensbedingungen ist das Hautgewebe ein Organ, bei dem ständige Veränderungen des Glucosestoffwechsels und der Durchblutung stattfinden, so daß hier enorme Streubreiten für die Gewebsglucosekonzentration bei gleicher arterieller Blutglucosekonzentration resultieren. Bei geringem Verbrauch und hohem Blutfluß ist die arterio-venöse Differenz gering, so daß die Glucosekonzentration auch im Kapillarblutbereich weitgehend konstant ist und somit aus der insgesamt gemessenen Gewebekonzentration die gewünschte Blutglucosekonzentration leichter ermittelt werden kann. Bei bekannter Blutglucosekonzentration und der Stoffwechselaktivität läßt sich die Entwicklung der zukünftigen mittleren Gewebsglucose im kurzfristigen Bereich vorausermitteln, wenn die Änderungen der Blutglucosekonzentration sich gleichmäßig stetig verhalten. Die akute Konzentrationsänderung kann durch die Änderung des Blutvolu-

- 15 -

mens, z.B. durch eine Wärmebeaufschlagung der Haut, abgeschätzt werden, was für den Fall wichtig ist, wenn sich die Blutkonzentration relativ sprunghaft ändert, z.B. nach Aufnahme von Kohlenhydraten in flüssiger Form wie in Fruchtsäften, so daß Glucose dann schubweise im Blutraum erscheint, oder wenn durch erhöhte Insulingaben über die Leber Glucose aus dem Blutkompartiment herausgenommen wird.

Zur Messung des Stoffwechselzustandes der Hautprobe wird vorteilhaft das Blutspektrum im sichtbaren, kurzwelligen oder langwelligen nahen Infrarotbereich mit Hilfe der optischen Spektroskopie gemessen, wie dies an sich bekannt ist, beispielsweise aus der Pulsoximetrie (siehe z.B. M.J. Hayes, P.R. Smith, Quantitative evaluation of photoplethysmographic artefact reduction for pulse oximetry, Proc. SPIE 3570, 138-147 (1998) und darin zitierte Literatur). Hierfür kann entweder dasselbe Spektrometer verwendet werden, das auch für die Glucosemessung eingesetzt wird, oder es kann auch ein zusätzliches Spektrometer verwendet werden. Dabei kann die Messung multivariat oder durch die Wahl von wenigstens zwei Wellenlängen erfolgen, wobei letzteres auch einfach mit optischen Filtern realisiert werden kann. Ein Verfahren verwendet das beispielsweise über das Gesamthämoglobin bestimmte Blutvolumen und den Oxygenierungsgrad innerhalb des spektroskopierten

Hautvolumens. Eine weitere Ausgestaltung des Meßgerätes erhält man durch die Messung und Auswertung des integral gemessenen und des pulsatilen Anteils, der den arteriellen Gefäßraum erfaßt, so daß hierüber die arterio-venöse Differenz in der Sauerstoffsättigung des Blutes bestimmt werden kann. Hierüber läßt sich der Stoffwechselzustand besser ermitteln. Eine Erweiterung bestimmt zusätzlich über eine Laserdopplermessung die Fließgeschwindigkeit des Blutes in den Blutgefäßen, was den Stoffwechselumsatz im Gewebe bestimmen läßt. Alternativ können auch statt der Sauerstoffsättigung z.B. Pyruvat- oder Laktatkonzentrationen oder andere am Stoffwechsel beteiligte Substanzen verwendet werden, soweit diese spektroskopisch nichtinvasiv erfaßbar sind. Man unterscheidet zwei Arten von Körperzellen durch deren Glucoseaufnahme: zum einen unter Zuhilfenahme von Insulin (z.B. bei Muskel- und Hautzellen), zum anderen ohne dieses wichtige Hormon (z.B. bei roten Blutkörperchen), so daß bei einer Ausgestaltung auch die Insulinkonzentration für die Bestimmung der Stoffwechselaktivität heranzuziehen ist. Die jeweilige Insulinkonzentration kann beispielsweise beim Einsatz von kontinuierlich arbeitenden Insulinpumpen für den Diabetiker berechnet werden, wobei die Verteilungsvolumina für das Insulin im Blutplasma und im Interstitium erforderlich sind.

Weiterhin ist zur Verbesserung der Meßtechnik vorgesehen, daß in die Ermittlung der Blutglucosekonzentration auch invasive Blutglucosekontrollmessungen einbezogen werden. Eine solche regelmäßige invasive Blutglucosekontrollmessung ist insbesondere dann vorzusehen, wenn ein Wechsel der zu messenden Körpergewebepartien erfolgen soll, um deren Anteil von beispielsweise an große Biomoleküle gebundene Zucker, u.a. wie bei Glycoproteinen, zu berücksichtigen, was ebenfalls in die Kalibrierung und Auswertung eingeht. Ein Anteil der speziell im Blut gebundenen Zucker kann beispielsweise über eine Glycohämoglobinanalyse bestimmt werden.

Ferner ist vorteilhaft vorgesehen, daß das bei vorangehenden Messungen ermittelte Blutglucoseprofil bei der jeweiligen neuen Messung zur Ermittlung der Blutglucosekonzentration berücksichtigt wird. Hierbei sind quasi-kontinuierliche Messungen, wobei die Abtastung des zeitlichen Blutglucoseprofils erreicht wird, aber auch punktuelle Messungen möglich. Bei den letzteren wird der zeitliche Gewebeglucosegradient über mindestens zwei Messungen ermittelt. Die Abweichungen der integralen Gewebeglucose gegenüber der Blutglucosekonzentration werden beispielsweise mit geeigneten digitalen Filtern korrigiert, wobei das Blutvolumen und der gemessene Stoffwechselzustand, wie oben beschrieben, als Parameter eingehen.

- 18 -

Die Erfindung schlägt auch eine Vorrichtung zur nichtinvasiven Messung von Blutbestandteilen und klinischen Parametern, insbesondere zur Glucosemessung, mit Hilfe der optischen Spektroskopie von Hautgewebe im sichtbaren, infraroten oder ultravioletten Spektralbereich mit einem Bestrahlungsgerät, einer mit diesem optisch verbundenen Meßeinrichtung für die Hautprobe und einer die von der Hautprobe reflektierte Strahlung auffangenden Detektoreinrichtung mit Auswerteeinheit zur Ermittlung der Glukosekonzentration vor, die sich dadurch auszeichnet, daß die Auswerteeinheit zusätzlich zur Bestimmung des Stoffwechselzustandes und des Blutvolumens der Hautprobe und zur Ermittlung der Blutglukosekonzentration aus den Meßwerten eingerichtet ist.

Vorzugsweise ist vorgesehen, daß die Meßeinrichtung mit einer Heizeinrichtung zur Wärmebeaufschlagung der Hautprobe versehen ist.

Bei einer ersten Ausgestaltung ist vorgesehen, daß die Meßeinrichtung einen Rotationsellipsoidspiegel zur Leitung der von der Hautprobe reflektierten Strahlung zur Detektoreinrichtung aufweist.

Dabei ist vorteilhaft vorgesehen, daß die Fläche des bestrahlten Bereiches der Hautprobe einstellbar ausgebildet

ist. So läßt sich bei konzentrischer Anordnung der Abstand zwischen dem beleuchteten Bereich der Hautprobe und dem Detektionsbereich einstellen, so daß eine Regelung der Photoneneindringtiefe möglich ist. Dies hat sich als wichtig herausgestellt, um zu vermeiden, daß die Photonen bis in das subkutane Fettgewebe eindringen und dadurch die Meßergebnisse verfälschen. Durch die zur Beleuchtung einstellbare Beleuchtungsfleckgröße läßt sich außerdem die Extinktionsgröße steuern. Die Detektoreinrichtung kann zusätzlich mit einer veränderbaren konzentrischen Blende oder Kreisscheibe versehen werden, womit aus der Haut zurückgestreute Strahlungsanteile aus bestimmten Raumwinkelbereichen zur Detektoreinrichtung gelangen, die unterschiedliche mittlere Gewebeeindringtiefen aufweisen. Bei einer kleinen Blende beispielsweise wird das so gemessene Hautspektrum von der oberen Epidermisschicht durch flach aus dem Gewebe ausdringende Photonen dominiert. Durch Differenzspektroskopie, d.h. Differenzbildung zum Integral über den gesamten zugänglichen Raumwinkelbereich gemessenen Hautspektrum, läßt sich der Signalanteil der blutführenden Epidermisschicht optimieren.

Bei einer alternativen Ausgestaltung ist vorgesehen, daß die Meßeinrichtung zur Bestrahlung der Hautprobe und zum Transport der reflektierten Strahlung zur Detektoreinrichtung Glasfasern oder Glasfaserbündel aufweist, die in

einem Winkel oder parallel zueinander angeordnet sind. Dabei sind die Glasfaserbündel vorzugsweise konzentrisch angeordnet.

Es ist außerdem vorteilhaft, daß zwischen den Glasfasern oder den Glasfaserbündeln zur Bestrahlung der Hautprobe und zum Transport der reflektierten Strahlung zur Detektoreinrichtung jeweils ein Abstand vorgesehen ist.

Neben der vorbeschriebenen Anordnung können auch solche Anordnungen gewählt werden, wie diese beispielhaft in EP 0 843 986 A2 beschrieben sind.

Die Erfindung ist nachstehend anhand der Zeichnung beispielhaft näher erläutert. Diese zeigt in

Fig. 1 Glucosekonzentrationsprofile für Blut und Gewebe,

Fig. 2a verschiedene Hautspektren einer Person, aufgenommen mit diffuser Reflexionsmeßtechnik (Blut-spektren),

Fig. 2b die Auswirkung einer unmittelbaren Wärmebeaufschlagung der Lippenhaut zu verschiedenen Zeiten,

Fig. 2c Differenzspektren verschiedener Hautproben

- 21 -

zwischen normalem gegenüber starkem Sondenkontakt-
druck des Sensorkopfes auf die Hautprobe,

Fig. 3 in vereinfachter Darstellung eine erfindungs-
gemäße Vorrichtung nach einer ersten Ausgestal-
tung,

Fig. 4 den prinzipiellen Aufbau eines Bestrahlungsgerä-
tes und

Fig. 5 eine weitere Vorrichtung.

In der oberen Darstellung der Fig. 1 ist ein typischer
zeitlicher Verlauf des Glucosekonzentrationsprofiles für
Kapillarblut, diese Kurve ist mit 1 bezeichnet, und für
Gewebe mit Glucoseverbrauch dargestellt, diese Kurve ist
mit 2 bezeichnet. In der unteren Darstellung der Fig. 1
ist daraus resultierend die Differenz der Glucosekonzen-
trationsprofile zwischen Blut und Gewebe dargestellt.

Erkennbar ist diese Differenz teilweise erheblich, d.h.
bei der nichtinvasiven Messung einer Hautprobe werden
zwangsläufig Gewebeglucosekonzentrationsprofile gemessen,
die beachtlich von den relevanten Blutglucosekonzentra-
tionsprofilen abweichen, so daß sich falsche Ergebnisse
ergeben, was insbesondere im Bereich der Unterzuckerung

(hypoglykämischer Bereich) zu nicht akzeptablen Fehlern führt.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es möglich, diese erheblichen Meßfehler zu berücksichtigen und auch im hypoglykämischen Bereich aus nichtinvasiven Messungen von Hautproben zuverlässig die Blutgewebeglucosekonzentration zu ermitteln.

Dabei wird erfindungsgemäß zunächst berücksichtigt, daß bei der nichtinvasiven Messung von Hautgewebe mit Hilfe der optischen Spektroskopie Glucosesignale gemessen werden, die sozusagen unterschiedlicher Herkunft sind, nämlich aus unterschiedlichen Kompartimenten des Hautgewebes stammen, dem intravaskularen, dem interstitiellen (Zellzwischenraum) und dem interzellulären Raum.

Um diese Phänomene der verschiedenen Kompartimente und der aneinander gekoppelten zeitabhängigen Konzentrationsprofile zu berücksichtigen und auch im hypoglykämischen Bereich zuverlässige Ergebnisse zu erzielen, wird erfindungsgemäß zum Gewebespektrum, das auch die Information über den gesamten Hautwassergehalt enthält, zusätzlich ein Blutspektrum gemessen, welches das Blutvolumen zur Normierung liefert. Eine Auswertung des Blutspektrums ermöglicht auch die Berechnung des Oxygenierungsgrades,

welcher einen Hinweis auf den Stoffwechselzustand und den Blutfluß in der Hautprobe liefert.

Eine detailliertere Information läßt sich aus einer gleichzeitigen Messung des Pulsspektrums (arterieller Raum) und des integralen Blutraumes erhalten. Aus der Auswertung beider Spektren (bzw. von mindestens zwei Wellenlängen) läßt sich die arterio-venöse Differenz (AVD) der Sauerstoffsättigung des Blutes ermitteln, die einen Hinweis zur Stoffwechselaktivität des untersuchten Gewebes liefert (Stoffwechselumsatz).

Da die arterio-venöse Differenz abhängig ist vom Quotienten aus Stoffwechselumsatz und Blutfluß, wird bei einer erfindungsgemäßen Ausführung auch die Blutfließgeschwindigkeit über ein Laserdopplerverfahren bestimmt. Alternativ kann beim erfindungsgemäßen Verfahren der Blutfluß in der Hautprobe gesteigert werden, was beispielsweise durch Wärmebeaufschlagung der Hautprobe erreichbar ist. Die arterio-venöse Differenz der Glucosekonzentration ist dann gering, was gleichbedeutend mit geringen Gradienten zum einen im Gefäßraum und zum anderen im interstitiellen Gewebraum ist, wobei dies im zuletzt genannten Kompartiment erst nach längerer Durchblutungssteigerung, angepaßt an die Transportgeschwindigkeiten im Gewebe, erreicht wird. Diese Vorgehensweise wird bevorzugt bei der Kali-

brierung der Hautgewebespektren eingesetzt, da hier im physiologisch stationären Bereich unter Berücksichtigung der Stoffwechselaktivität eine feste funktionale Beziehung zur invasiv bestimmten, d.h. über Blutproben erhaltenen Blutglucosekonzentration zur mittleren Glucosegewebekonzentration vorliegt.

Zur Ermittlung der gewünschten Blutglucosekonzentration aus der gemessenen Gewebeglucosekonzentration sind verschiedene Vorgehensweisen möglich, bei einem gemessenen ansteigenden Gewebeglucoseprofil kann die Konzentration C_{glu} (Blut) beispielsweise ermittelt werden als Funktion:

$$C_{glu} \text{ (Blut)} = f(\Delta C_{\text{Gewebe}}/\Delta t, P_i \text{ (digitale Filterparameter)} = g \{ \text{Volumen}_{\text{Blut}}, \text{Gesamtwassergehalt}, \text{Stoffwechselumsatz}, \text{Kapillarendichte}, \text{Diffusionsgeschwindigkeit} \}).$$

Um bei der Kalibrierung der Meßgeräte z.B. auf umfangreiche Experimente unter stationären Verhältnissen bezüglich der Blut- und Gewebeglucosekonzentrationen verzichten zu können, lassen sich auch orale Glucosetoleranzteste durchführen, bei denen die Blutglucosekonzentrationen sich kontinuierlich über einen längeren Zeitraum von mehreren Stunden ändern und diese auch über häufige Blutproben bestimmt werden, um das zeitliche Glucoseprofil innerhalb der Kalibrierexperimente zufriedenstellend abzutasten. Die Berechnung der integralen Gewebekonzentration

nen wird modellhaft für den Patienten durch Berücksichtigung der Diffusions- und Transportprozesse sowie des Stoffwechselumsatzes und des Blutvolumens für die Zeitpunkte der Aufnahme der jeweiligen Kalibrierhautspektren vorgenommen. Die Werte sind die erforderlichen, abweichungsfreien Referenzwerte für die zur Zeit der Hautspektrenaufnahme gültigen Gewebekonzentrationen. Für die Kalibrierung steht damit eine Population von Kalibrierspektren und Referenzwerten für mittlere Glucosegewebekonzentrationen zur Verfügung, um die Vorhersagefehler für zukünftige Konzentrationsberechnungen zur Gewebeglucose über die Auswertung von Hautspektren gering zu halten.

Um eine weitere Verbesserung der Meßtechnik speziell für Glucose zu erreichen, ist es erforderlich, eine invasive Blutglucosekontrollmessung regelmäßig, insbesondere z.B. bei einem Wechsel der zu messenden Körpergewebepartien einzubeziehen, um den Anteil von beispielsweise an große Biomoleküle, wie Glycoproteine gebundene Glucoseeinheiten zu berücksichtigen ("Offset-Korrektur"). Auf diese Weise können personenunabhängige Kalibrierungen erleichtert werden (universelle Kalibrierung). Es ist bekannt, daß der Glykierungsgrad, z.B. von Hämoglobin, auch bei einer längerfristig erhöhten Blutglucosekonzentration steigt. Für langzeitgültige Kalibrierungen werden diese Informationen einbezogen, um speziell im hypoglykämischen Gluco-

sekonzentrationsbereich verlässliche Analysenergebnisse zu erzielen.

Durch das beschriebene Verfahren ist eine enorme Stabilität und Wiederholbarkeit der Blutglucosemessungen gegeben, die es erlaubt, über eine integrale Gewebemessung, z.B. im unteren Blutglucosekonzentrationsbereich (Hypoglykämie), verlässlich messen zu können. Eine Vermeidung der Unterzuckerung ist für den Diabetiker von lebenswichtiger Bedeutung. Statt der Glucose können auch andere Metaboliten oder andere Parameter, z.B. der pH-Wert, verlässlich bestimmt werden. Es läßt sich eine für den Mediziner und Patienten erforderliche Meßqualität für niedrig konzentrierte Blutbestandteile, die auch in anderen physiologischen Kompartimenten zu finden sind, mittels nichtinvasiver spektroskopischer Meßverfahren erreichen.

Zur Messung der Hautspektren sind vorzugsweise solche Gewebetypen zu favorisieren, die stark durchblutet sind, d.h. bei denen das Verhältnis des Blutvolumens zum Gewebesgesamtwasser besonders hoch ist. Auch ist eine hohe Kapillarendichte wichtig, um einen raschen Glucoseaustausch in den Gewebekompartimenten zu erreichen. Hier sind zum einen das Lippengewebe, zum anderen aber auch z.B. die Fingerkuppen zu nennen. In Fig. 2a sind die mit diffuser Reflexionsmeßtechnik aufgenommenen Hautspektren einer

einzelnen Person gezeigt. Die Absorptionsbanden unterhalb 600 nm sind hauptsächlich dem Oxyhämoglobin zuzuordnen, dessen Intensitäten hier zur jeweiligen Blutmenge proportional sind.

In Fig. 2b ist der Einfluß einer unmittelbaren Wärmebeaufschlagung der Lippenhaut durch Auflage eines bei 42° thermostatisierten Sondenkörpers gezeigt (gezeigt sind die jeweiligen Differenzspektren einer Serie zum aufgenommenen Lippenspektrum nach 2 min.). Als Referenzspektrum wurde das nach 2 min erhaltene Hautspektrum herangezogen. Die Gleichgewichtseinstellung mit einer gesteigerten Durchblutung ist hiermit gezeigt. Außerdem wird vorzugsweise während der Messung der Auflagedruck der Meßsonde auf die Hautprobe wiederholbar gering gehalten, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Fig. 2c zeigt den Einfluß von starken Druckänderungen auf die Haut mittels einer faseroptischen Sonde, was die Bedeutung einer reproduzierbaren Sensorauflage zeigt.

In Fig. 3 ist beispielhaft eine erfindungsgemäße Vorrichtung 3 dargestellt, die zunächst ein Bestrahlungsgerät (hier IR-Spektrometer) aufweist, welches nicht im einzelnen dargestellt ist, die von diesem stammende IR-Strahlung ist mit dem Bezugszeichen 4 angedeutet.

Anstelle eines solchen IR-Spektrometers können auch andere Bestrahlungseinrichtungen eingesetzt werden, wie dies prinzipiell in Fig. 4 dargestellt ist. So können beispielsweise auch thermische Strahlungsquellen, LED's oder Faserverstärker eingesetzt werden, als Spektralapparate können auch ein Interferometer, ein Monochromator, ein AOTF oder optische Filter verwendet werden, auch der Einsatz von Diodenlasern ist möglich, wobei dann auf den Spektralapparat verzichtet werden kann.

Optisch verbunden mit dem in Fig. 3 vorgesehenen IR-Spektrometer ist eine Meßeinrichtung für eine Hautprobe 5, diese Meßeinrichtung besteht beim dargestellten Ausführungsbeispiel aus einem Rotationsellipsoidspiegel 6 mit weiteren Spiegeln 7, 8 und einer Linse 9, wobei die Strahlengänge dargestellt sind. Ferner sind am auf die Hautprobe 5 aufzusetzenden Bereich der Meßeinrichtung eine nicht dargestellte Heizeinrichtung sowie eine Einrichtung vorgesehen, die einen reproduzierbaren geringen Auflagedruck auf der Hautprobe gewährleistet. Eine solche Einrichtung ist z.B. in DE 42 42 083 A1 beschrieben.

Im rückwärtigen Bereich der Meßeinrichtung ist eine Detektoreinrichtung 10 vorgesehen, die die von der Hautprobe 5 reflektierte Strahlung auffängt. Diese Detektoreinrichtung 10 kann mit einer veränderbaren konzentri-

schen Blende oder Kreisscheibe, die nicht gezeigt sind, versehen werden, womit Strahlungsanteile aus bestimmten Raumwinkelbereichen zur Detektoreinrichtung gelangen, die unterschiedliche mittlere Gewebepenetrationstiefen aufweisen. Die Detektoreinrichtung 10 ist mit einer Auswerteeinheit zur Ermittlung der Glucosekonzentration verbunden, die nicht dargestellt ist. Dabei ist diese Auswerteeinheit zusätzlich zur Bestimmung des Blutvolumens und des Stoffwechselzustandes der Hautprobe und zur Ermittlung der Blutglucosekonzentration aus den Meßwerten eingerichtet.

In Fig. 5 ist eine abgewandelte Vorrichtung dargestellt, wobei im wesentlichen nur die Meßeinrichtung anders gestaltet ist. Die Meßeinrichtung weist ein von der Strahlungsquelle (Pfeil 4) führendes optisches Faserbündel oder eine optische Faser 11 auf, die auf die Hautprobe 5 aufgesetzt wird. Die von der Hautprobe 5 diffus reflektierte Strahlung wird von einem weiteren Faserbündel 12 oder einer Faser teilweise aufgenommen und zur nicht dargestellten Detektoreinrichtung geleitet. Dabei sind die Faserbündel 11 und 12 in einem Winkel zueinander angeordnet, um möglichst viel reflektierte Strahlung aufzufangen. Für die zusätzliche Messung des Blutspektrums können auch einzelne optische Fasern berücksichtigt werden, die zu einem zweiten Spektralapparat führen.

- 30 -

Natürlich ist offensichtlich, daß die Vorrichtung auch in anderer Weise gestaltet werden kann, Fig. 3, 4 und 5 zeigen nur bevorzugte Ausgestaltungen.

Ansprüche:

1. Verfahren zur nichtinvasiven Messung von Blutbestandteilen und klinischen Parametern, insbesondere zur Glucosemessung, mit Hilfe der optischen Spektroskopie von Hautgewebe im sichtbaren, infraroten oder ultravioletten Spektralbereich, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich zur Glucosemessung an der Hautprobe auch das Blutvolumen und der Stoffwechselzustand der Hautprobe gemessen und aufgrund dieser Meßwerte und der gemessenen Gewebeglucosekonzentration die Blutglucosekonzentration ermittelt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß zur Glucosemessung an der Hautprobe der Blutfluß in der Hautprobe erhöht wird.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Blutfluß in der Hautprobe durch Wärmebeaufschlagung der Hautprobe erhöht wird.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,

daß während der Messung die Hautprobe auf etwa konstanter erhöhter Temperatur gehalten wird.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß während der Messung der Auflagedruck auf die Hautprobe reproduzierbar gehalten wird.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß zur Messung des Stoffwechselzustandes der Hautprobe das Hautspektrum im sichtbaren, kurzwelligen oder langwelligen nahen Infrarotbereich mit Hilfe der optischen Spektroskopie gemessen und ausgewertet wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Blutvolumenmessung multivariat oder durch die Wahl von wenigstens zwei Wellenlängen erfolgt.
8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß in die Ermittlung der Blutglucosekonzentration auch invasive Blutkontrollmessungen einbezogen werden, die den Anteil der an Biomoleküle gebundenen Zucker berücksichtigen.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das bei vorangehenden Messungen ermittelte Blutglucoseprofil bei der jeweiligen neuen Messung zur Ermittlung der Blutglucosekonzentration berücksichtigt wird.
10. Vorrichtung zur nichtinvasiven Messung von Blutbestandteilen und klinischen Parametern, insbesondere zur Glucosemessung, mit Hilfe der optischen Spektroskopie von Hautgewebe im sichtbaren, infraroten oder ultravioletten Spektralbereich mit einem Bestrahlungsgerät, einer mit diesem optisch verbundenen Meßeinrichtung für die Hautprobe und einem die von der Hautprobe reflektierte Strahlung auffangenden Detektoreinrichtung mit Auswerteeinheit zur Ermittlung der Glucosekonzentration, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswerteeinheit zusätzlich zur Bestimmung des Blutvolumens und des Stoffwechselzustandes der Hautprobe und zur Ermittlung der Blutglucosekonzentration aus den Meßwerten eingerichtet ist.
11. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung mit einer Heizeinrichtung zur Wärmebeaufschlagung der Hautprobe versehen ist.

- 34 -

12. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 11,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Meßeinrichtung einen Rotationsellipsoidspiegel
(6) zur Leitung der von der Hautprobe (5) reflektierten
Strahlung zur Detektoreinrichtung (10) aufweist.
13. Vorrichtung nach Anspruch 10, 11 oder 12,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Fläche des bestrahlten Bereiches der Hautprobe
(5) einstellbar ausgebildet ist.
14. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis
13,
dadurch gekennzeichnet,
daß Strahlungsanteile aus der Hautprobe (5) in bestimmten
Raumwinkelbereichen innerhalb einer Sammeloptik durch Än-
derung wenigstens einer vor der Detektoreinrichtung (10)
konzentrisch angeordneten Blende oder kreisförmigen
Scheibe einstellbar auf die Detektoreinrichtung (10) ab-
bildbar sind.
15. Vorrichtung nach Anspruch 10 oder 11,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Meßeinrichtung zur Bestrahlung der Hautprobe (5)
und zum Transport der reflektierten Strahlung zur Detek-
toreinrichtung Glasfasern oder Glasfaserbündel (11,12)

aufweist, die in einem Winkel oder parallel zueinander angeordnet sind.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15,
dadurch gekennzeichnet,
daß die einzelnen Glasfasern oder Glasfaserbündel konzentrisch angeordnet sind.
17. Vorrichtung nach Anspruch 16,
dadurch gekennzeichnet,
daß zwischen den Glasfasern oder den Glasfaserbündeln zur Bestrahlung der Hautprobe (5) und zum Transport der reflektierten Strahlung zur Detektoreinrichtung (10) jeweils ein Abstand vorgesehen ist.

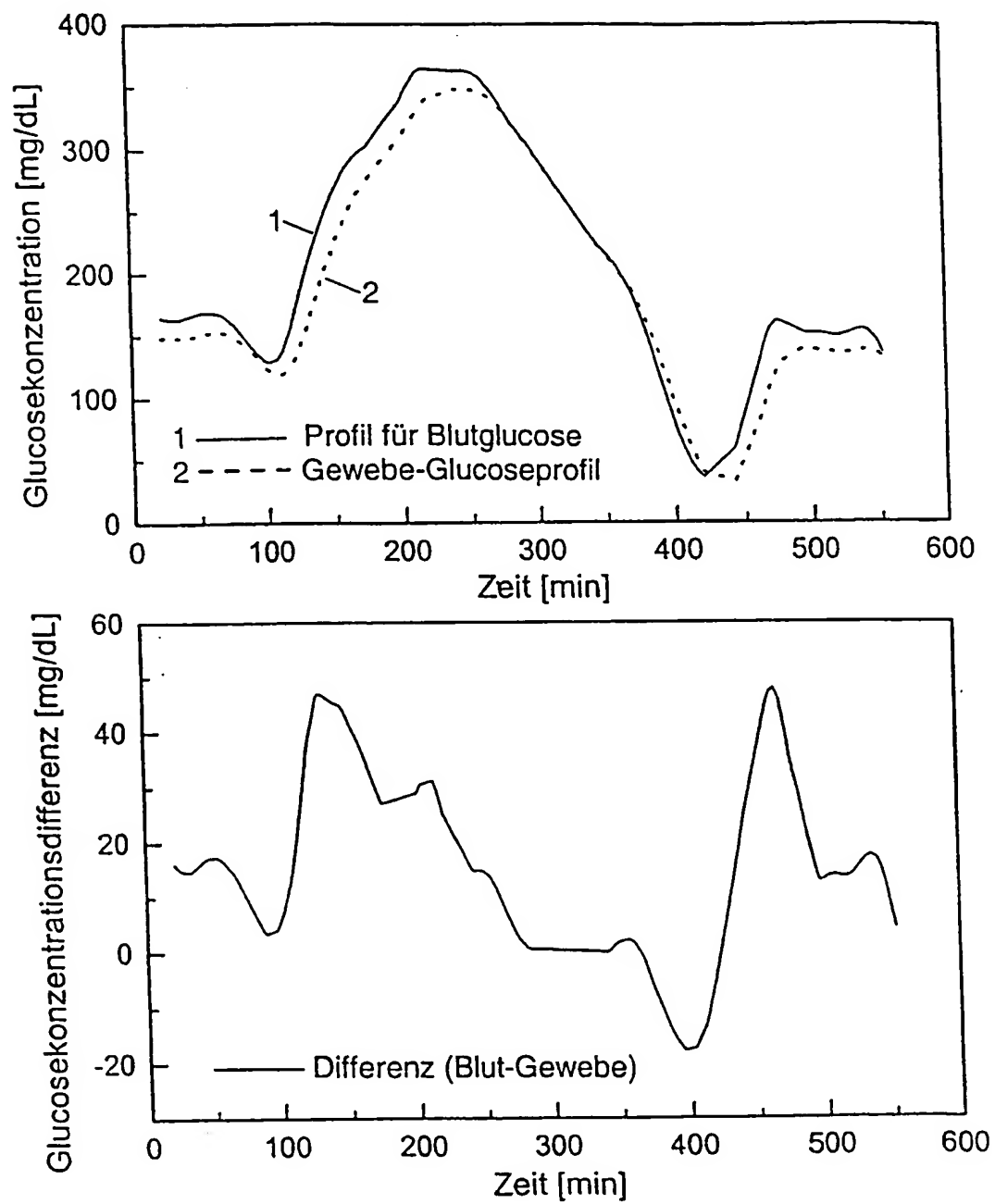
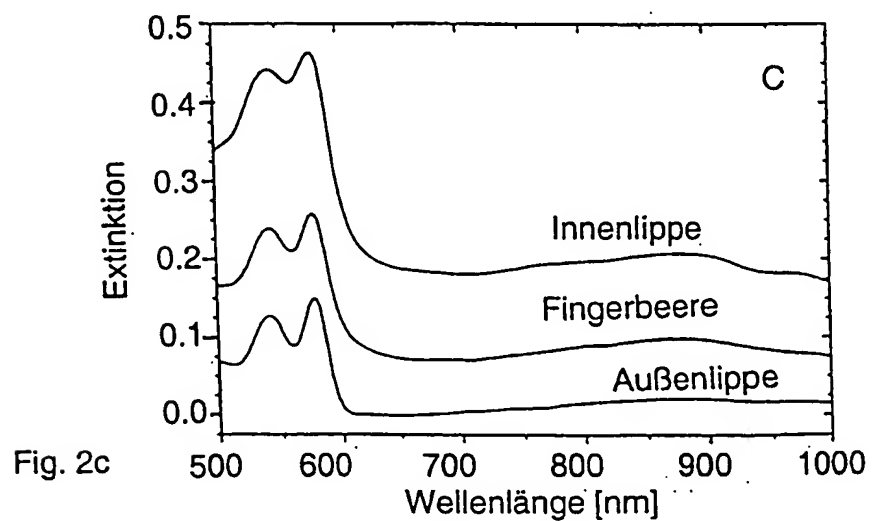
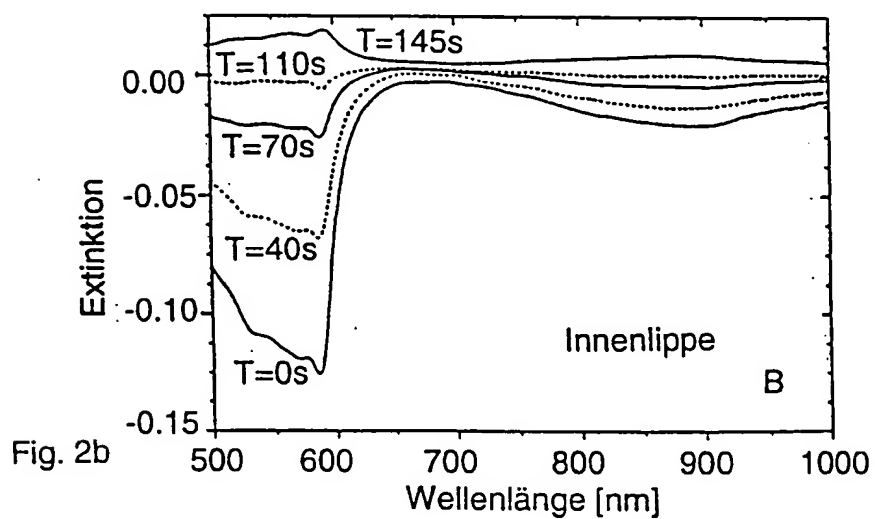
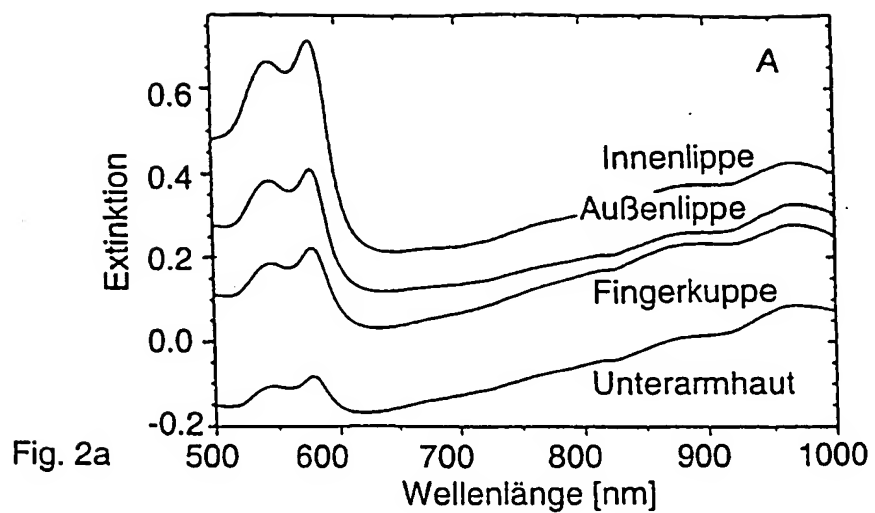


Fig. 1



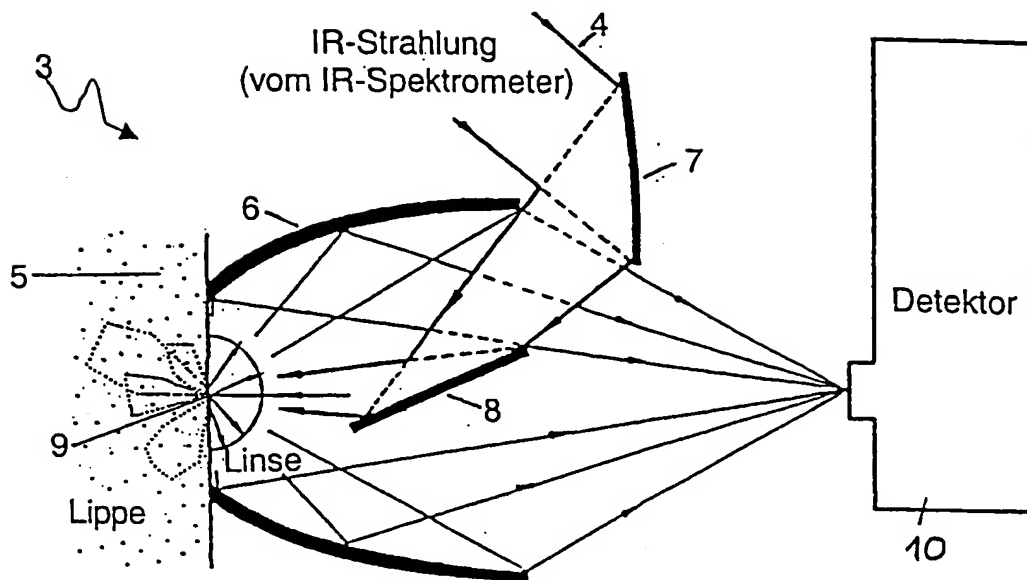


Fig. 3

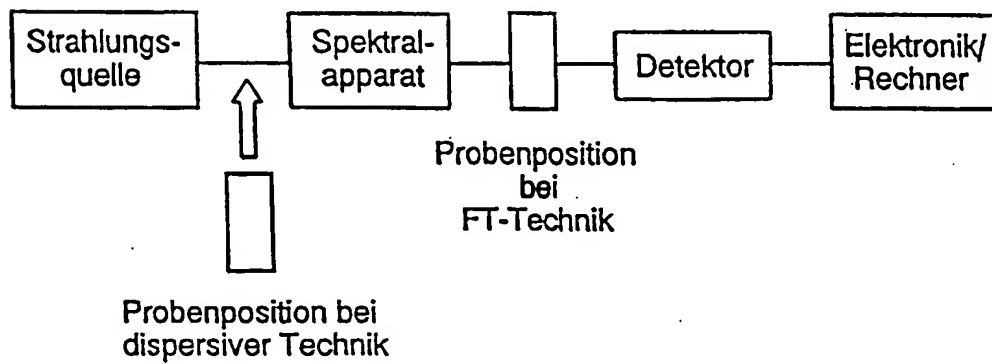


Fig. 4

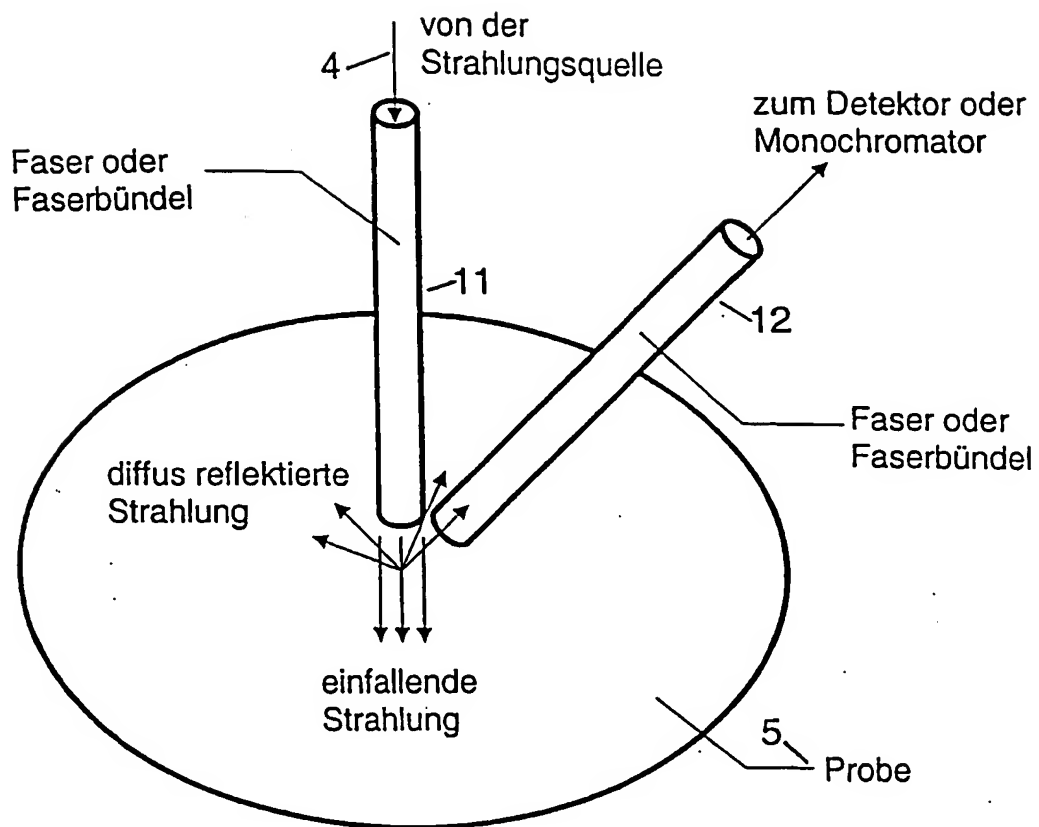


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/05445

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, INSPEC, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	EP 0 623 308 A (DIASENSE INC) 9 November 1994 (1994-11-09) abstract column 4, line 42 -column 8, line 40 column 10, line 57 -column 11, line 48; tables 1-5,9	1,10 2,5,6,15
Y A	WO 93 17621 A (WONG JACOB Y ;FORMBY BENT (US); PETERSON CHARLES M (US)) 16 September 1993 (1993-09-16) page 19, line 9 -page 25, line 5; tables 6,7	1,10 2-6,11, 13
X A	EP 0 903 571 A (MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD) 24 March 1999 (1999-03-24) column 3, line 43 -column 5, line 56; tables 1-4	14,16 17
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 October 2000

Date of mailing of the international search report

07/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Weihs, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 00/05445

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 93 12712 A (VIVASCAN CORP) 8 July 1993 (1993-07-08) page 4, line 16 - line 28 page 5, line 21 -page 10, line 10; tables 3,4	1,2,5-7, 10,13,14
A	DE 195 18 511 A (KUENST HERMANN DIPL ING) 23 November 1995 (1995-11-23) column 2, line 3 -column 4, line 37	1,10
P,X	WO 00 01295 A (LIGHTOUCH MEDICAL INC) 13 January 2000 (2000-01-13) page 2, line 24 -page 3, line 4	1,6,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05445

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0623308	A	09-11-1994	WO 9613203 A	09-05-1996
			AU 6186594 A	10-11-1994
			CA 2123151 A	08-11-1994
			JP 7136151 A	30-05-1995
WO 9317621	A	16-09-1993	US 5370114 A	06-12-1994
			CA 2131715 A	16-09-1993
			EP 0631490 A	04-01-1995
			JP 7506987 T	03-08-1995
			US 5601079 A	11-02-1997
EP 0903571	A	24-03-1999	JP 11089799 A	06-04-1999
			CN 1218903 A	09-06-1999
WO 9312712	A	08-07-1993	AU 2245092 A	28-07-1993
			JP 2637344 B	06-08-1997
			JP 6290307 A	18-10-1994
			US 5372135 A	13-12-1994
DE 19518511	A	23-11-1995	WO 9531928 A	30-11-1995
			US 5836317 A	17-11-1998
WO 0001295	A	13-01-2000	AU 4970499 A	24-01-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abzeichen

PCT/EP 00/05445

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61B5/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 7 A61B G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, INSPEC, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 623 308 A (DIASENSE INC) 9. November 1994 (1994-11-09)	1,10
A	Zusammenfassung Spalte 4, Zeile 42 - Spalte 8, Zeile 40 Spalte 10, Zeile 57 - Spalte 11, Zeile 48; Tabellen 1-5,9	2,5,6,15
Y	WO 93.17621 A (WONG JACOB Y ; FORMBY BENT (US); PETERSON CHARLES M (US)) 16. September 1993 (1993-09-16)	1,10
A	Seite 19, Zeile 9 - Seite 25, Zeile 5; Tabellen 6,7	2-6,11, 13
X	EP 0 903 571 A (MATSUSHITA ELECTRIC IND CO LTD) 24. März 1999 (1999-03-24)	14,16
A	Spalte 3, Zeile 43 - Spalte 5, Zeile 56; Tabellen 1-4	17
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderschaftlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderschaftlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

A Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Oktober 2000

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

07/11/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Weih, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 00/05445

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 93 12712 A (VIVASCAN CORP) 8. Juli 1993 (1993-07-08) Seite 4, Zeile 16 - Zeile 28 Seite 5, Zeile 21 -Seite 10, Zeile 10; Tabellen 3,4	1,2,5-7, 10,13,14
A	DE 195 18 511 A (KUENST HERMANN DIPL ING) 23. November 1995 (1995-11-23) Spalte 2, Zeile 3 -Spalte 4, Zeile 37	1,10
P,X	WO 00 01295 A (LIGHTOUCH MEDICAL INC) 13. Januar 2000 (2000-01-13) Seite 2, Zeile 24 -Seite 3, Zeile 4	1,6,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05445

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0623308 A	09-11-1994	WO 9613203 A	09-05-1996
		AU 6186594 A	10-11-1994
		CA 2123151 A	08-11-1994
		JP 7136151 A	30-05-1995
WO 9317621 A	16-09-1993	US 5370114 A	06-12-1994
		CA 2131715 A	16-09-1993
		EP 0631490 A	04-01-1995
		JP 7506987 T	03-08-1995
		US 5601079 A	11-02-1997
EP 0903571 A	24-03-1999	JP 11089799 A	06-04-1999
		CN 1218903 A	09-06-1999
WO 9312712 A	08-07-1993	AU 2245092 A	28-07-1993
		JP 2637344 B	06-08-1997
		JP 6290307 A	18-10-1994
		US 5372135 A	13-12-1994
DE 19518511 A	23-11-1995	WO 9531928 A	30-11-1995
		US 5836317 A	17-11-1998
WO 0001295 A	13-01-2000	AU 4970499 A	24-01-2000